

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

732

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LIÉNARD

Né le 10 Août 1912, à Paris

RECHERCHES SUR LE VENIN D'ABEILLES

DÉDUCTIONS PRATIQUES

Président : M. BINET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LIÉNARD

Né le 10 Août 1912, à Paris

RECHERCHES SUR LE VENIN D'ABEILLES
DÉDUCTIONS PRATIQUES

Président : M. BINET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAÏTPE.
	PIERRE DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANS.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

thologie chirurgicale.. AMELINE.
thologie médicale BARIETY.
thologie médicale..... BENARD HENRI.
thologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
drologie..... BESANCON JUSTIN.
ctériologie..... BONNET.
imie BOULANGER.
thologie médicale..... BOULIN.
thologie médicale BROUET.
stologie BULLIARD.
thologie médicale..... CACHERA.
atomie CORDIER.
thologie médicale COSTE.
ologie COUVELAIRE.
ysique DOGNON.
ologie FEY.
thologie chirurgicale.. FUNCK.
rasitologie GALLIARD.
ctériologie GASTINEL.
thologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
ysiologie GAYET.
thologie médicale..... DE GENNES.
stologie GIROUD.
thologie médicale..... HAGUENAU.
o-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
Hygiène JOANNON.
Obstétrique LACOMME.
Obstétrique LANTU EJOUL.
Pathologie médicale..... LAROCHE G.
Parasitologie LAVIER.
Pathologie médicale LELONG.
Pathologie expérimentale LEMAITRE.
Pathologie chirurgicale.. LEVEU.
Pharmacologie MICHEL LEVY.
Pathologie chirurgicale .. MENEGAUX.
Pathologie médicale..... MOLLARET.
Pathologie médicale..... MOREAU.
Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
Pathologie médicale..... MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
Médecine légale..... PIENEL EVRE.
Obstétrique PORTES.
Ophtalmologie RENARD.
Physiologie RICHET.
Pathologie chirurgicale.. SENEQUE.
Pathologie médicale..... TURPIN.
Obstétrique VIGNES.
Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

thologie chirurgicale.. ALGLAVE.
armacologie BUSQUET.
ysiologie CHAILLEY-BERT.
stétrique GUENIOT.
thologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
Obstétrique LE LORIER.
Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale..		
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Témoignage d'affectueuse re-
connaissance.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MON MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker

*Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*Témoignage de profonde re-
connaissance et de très vif at-
tachement pour sa grande bien-
veillance à mon égard.*

A MES MAITRES
DANS LA FACULTE ET LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHIRAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR METZGER

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX

Hommages respectueux.

RECHERCHES SUR LE VENIN D'ABEILLES

DÉDUCTIONS PRATIQUES

Dans cette thèse, nous avons surtout cherché à vérifier et à approfondir les différents travaux expérimentaux faits sur le venin d'abeilles et nous nous sommes efforcés d'aboutir, grâce aux expériences sur l'animal, à des conclusions thérapeutiques utiles pour combattre les accidents provoqués chez l'homme par le venin.

Ce travail, poursuivi dans le Laboratoire de notre Maître, Monsieur le Professeur Léon Binet, comprend trois chapitres :

1° L'exposé d'observations cliniques concernant des accidents graves, déclenchés par des piqûres d'abeilles ;

2° Des études — anciennes et nouvelles — concernant l'analyse expérimentale de ces accidents.

3° Des essais de détoxication du venin d'abeilles.

Nous avons été aidé dans ces recherches par M. M. G. Weiler et M. Burstein, attachés au Laboratoire de Physiologie, que nous sommes heureux de remercier ici.

LES ACCIDENTS DUS AU VENIN D'ABEILLES

On sait que l'abeille possède un appareil d'inoculation très perfectionné, en relation avec deux glandes, l'une dite acide, l'autre alcaline, qui élaborent une toxine dont on connaît la nocivité. L'injection de ce venin, chez l'homme, par la piqûre de l'insecte, détermine des accidents d'intensité variable, pour la plupart bénins, pour quelques-uns très graves. Ces accidents, en effet, semblent en rapport avec la multiplicité des piqûres, avec leur siège, avec leur mode, « pénétration directe de la toxine dans les vaisseaux du derme, par exemple », avec surtout la sensibilisation du sujet qui est le facteur principal de réactions extrêmement violentes, dont quelques-unes se sont terminées par la mort.

On connaît la réaction locale habituelle à la piqûre de l'insecte : douleur, érythème, œdème, en sont les symptômes essentiels. Cette réaction immédiate est d'ailleurs passagère et ne laisse aucune trace.

Mais à côté de cet accident local, il convient d'insister sur la possibilité de voir, chez certains individus, des réactions beaucoup plus inquiétantes avec œdème pouvant se généraliser et aboutir à un véritable anasarque, prurit, urticaire, névrose, avec même des phénomènes de choc, vomissements, diarrhée, colapsus, dyspnée, hyperthermie.

Nous allons citer quelques observations, les plus frappantes, qui mettent en évidence ces derniers accidents.

Les unes sont déjà connues, rapportées par différents auteurs, une autre est tout à fait personnelle.

PREMIÈRE OBSERVATION, rapportée par Madame PHISALIX

Il s'agit d'une jeune femme de 24 ans, qui fut piquée en saisissant un gâteau d'une ruche pour en couler le miel.

L'accident se produisit le 24 juillet 1918, vers 10 heures du matin ; la jeune femme fut piquée en deux points voisins de la face palmaire du médius gauche. Malgré la douleur locale, elle n'attacha aucune importance à ce menu fait et continua de vaquer à ses occupations. Mais au bout d'une heure environ, il survint du malaise, des fourmillements généralisés, avec sensation de prurit, des vertiges, des nausées, enfin une syncope, suivis de convulsions cloniques et toniques des membres, du trismus, de la constriction du pharynx et du thorax et, corrélativement, une grande gêne respiratoire. Un œdème douloureux s'étendait sur tout le thorax et le membre piqué.

Ces accidents d'allure tétanique se reproduisirent pendant tout l'après-midi, alternant avec des périodes de céphalée et de stupeur. La malade, immobile, angoissée, ne pouvait ni remuer, ni parler, ni avaler. Le pouls était faible et rapide. C'est dans cet état que nous la trouvâmes quand nous fûmes, vers minuit, appelée auprès d'elle — 14 heures s'étaient passées depuis le début de l'accident.

Nous fîmes aussitôt une injection hypodermique d'huile camphrée et une autre d'eau salée physiologique. Au bout de 25 à 30 minutes, la malade sortit de sa stupeur et put répondre par des signes des paupières aux quelques questions simples que nous lui posâmes. Les contractures s'affaiblirent et, corrélativement, le pouls et la respiration, sans être normaux, reprirent un rythme plus rassurant.

Vers 2 heures du matin, la phase la plus critique de l'envenimation était passée.

Néanmoins, la malade resta encore toute la nuit et toute la matinée dans la somnolence et l'indifférence, sans que de nouvelles crises convulsives se produisent ; la déglutition ne devint possible que dans l'après-midi et, malgré un régime approprié de désintoxication, le retour à la normale exigea environ une semaine.

DEUXIÈME OBSERVATION

rapportée par le Docteur FABRE, due à FRANZINI

Il s'agit d'un amateur d'apiculture qui, en s'occupant d'une ruche, fut piqué par une abeille sous le menton, du côté gauche, et en même temps par une autre à la joue droite.

Il se retire de suite et se promène lentement à travers le jardin, lorsqu'il se sent frappé à la nuque par un groupe de 6 à 8 abeilles.

La sensation éprouvée fut comparée à celle qu'on ressentirait en recevant un vase d'eau bouillante sur la tête : ardente brûlure intolérable qui se répand sur tout le corps, fourmillement aux extrémités et spécialement à la plante des pieds, qui semblent au patient avoir subi un frottement énergique d'orties. Sur toute la peau, sensation générale de piqûres d'épingles.

La bouche s'emplit d'une salive abondante, fait bientôt de la sensation d'agacement que provoque la mastication d'un fruit trop vert ; la tête est en feu, la vue se trouble, le patient hésite : va-t-il se jeter dans un bain ou rentrer dans sa maison.

Les sensations qu'il éprouve sont si fortes et si étranges qu'il préfère monter chez lui pour avoir du secours. Sa sœur accourt près de lui, il tombe à terre, en syncope.

Quand il revient à lui, il est étendu sur un lit. Douleurs de ventre atroces, évacuations, vomissements, convulsions. Face très pâle avec taches jaunâtres, les yeux injectés, — la surface du corps aussi rouge qu'après un bain trop chaud, hébétude, assoupissement, coma. Le lendemain, il était guéri.

TROISIÈME OBSERVATION rapportée par L. CORNIL dans le
Bulletin de la Société de Pathologie (13 mars 1917).

Il s'agit d'une femme de 25 ans, s'occupant d'apiculture et qui avait été piquée de nombreuses fois par des abeilles, sans présenter d'autres symptômes qu'une papule rouge au niveau de la piqûre.

Le 1^{er} juin 1916, alors que son hémorrhagie menstruelle venait de débiter, elle est piquée à 10 h. du matin, au dos de la main gauche.

La piqûre ne détermina d'abord qu'une légère douleur, mais une heure plus tard se produit une crise qui commence par du prurit, d'abord localisé au bras gauche, puis généralisé et suivi bientôt d'une éruption urticaire siégeant au pli du coude et de l'aîne, puis sur tout le corps. Quelques placards érythémateux, avec phlyctènes, se produisent ensuite aux plis de flexion.

Le visage est congestionné, les conjonctives injectées ; il se produit de l'œdème des paupières et des lèvres. La malade est prise de nausées, sans vomissements ; puis apparaît de la dyspnée qui augmente et qui s'accompagne d'angoisse. A 11 h. 45, syncope. Quand la malade reprend connaissance, l'érythème, l'œdème de la face et la dyspnée persistent ; le pouls est rapide et petit.

A 12 h. seulement apparaît l'œdème à la main piquée — céphalée vive.

A 13 h., disparition progressive des symptômes dans l'ordre suivant : des placards érythémateux, de l'urticaire, de l'œdème de la face, enfin de la dyspnée.

A 15 h., seuls persistent une céphalée légère et un peu d'œdème local.

Observation de cas mortels car, dans certaines circonstances, on a vu la réaction générale aboutir à la mort.

PREMIÈRE OBSERVATION DE CAS MORTEL
rapportée par le « *Progrès Médical* ».

Le « *Progrès Médical* » a emprunté le cas suivant au Journal « *Le bonhomme normand* », du 20 juillet 1899 :

L'abbé Nottelet, 71 ans, procédant à la récolte du miel de ses ruchers, fut assailli par une nuée d'abeilles qui le piquèrent. Quelques heures plus tard, on le trouvait étendu sans connaissance auprès de ses ruches. Il mourut le lendemain.

DEUXIÈME OBSERVATION, rapportant un cas analogue

A Quincey, près de Nuits-St-Georges, le 8 mars 1902, un homme de 45 ans, M. Bordeau, a été semblablement piqué au cou en recueillant le miel de ses ruches. Les souffrances très vives arrachant des cris au blessé, attirèrent les voisins qui s'efforcèrent de calmer le patient, lequel mourut avant l'arrivée du médecin.

OBSERVATION PERSONNELLE

En 1935, Madame X..., en allant à son rucher, a été attaquée par des abeilles et a eu au moins une dizaine de piqûres aux jambes. Rentrant chez elle presque aussitôt, elle a ressenti une inquiétude pénible, avec sensation de brûlure au visage, au cou. Au bout d'un quart d'heure environ, prurit intense généralisé à tout le corps, mais surtout aux bras et au cou, avec apparition de plaques d'urticaire puis, perte de connaissance pendant quelques minutes et enfin, rapidement, disparition de tous les phénomènes morbides.

On pourrait citer bien d'autres observations.

Ouvrons le remarquable ouvrage de Madame Phisalix, dont on a cité précédemment un cas rapporté par elle. Consultons les thèses de médecine de G. Legal, de M. Rey, de Paul Langlade, inspirées par L. Cornil, reportons-nous à la Revue si complète publiée par Maurice Perrin et A. Guénot, au travail de Maurice Gilles, on retrouve des observations détaillées concernant ces chocs graves provoqués par des piqûres d'abeilles.

Citons encore le cas de M. Chapuis, de René Chevallier, les faits rapportés par M. Delpech, Desbret, P. Fabre, Faveret, F. Fleury, Grond, Hawthorn, B. Huguenin, G. Legal, Ch. Mentoux, Méose, etc...

Ainsi, les observations que nous avons détaillées, toutes celles que nous avons citées, mettent bien en lumière la gravité, dans certains cas, de la piqûre d'abeille et doivent convaincre facilement tous ceux qui considèrent encore comme un mythe les dangers de cette piqûre.

CHAPITRE II

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LE VENIN D'ABEILLES

On conçoit alors aisément la légitimité de toutes les recherches expérimentales en vue de mesurer et d'analyser la toxicité du venin d'abeilles. On a utilisé dans ce but de nombreux animaux : grenouilles, moineaux, cobayes, rats, lapins, chiens ; tous ont été soumis à l'intoxication par le venin et, en particulier on s'est servi de la souris comme test biologique dans la préparation des venins d'abeilles purifiés, pour une application à la thérapeutique humaine. Mais non seulement on a utilisé l'animal vivant, mais on s'est encore servi d'organes isolés pour analyser l'action de ce venin (cœurs, poumons, utérus, intestins).

Parmi les travaux les plus importants consacrés à ces recherches de toxicologie, soulignons ceux de P. Bert, E. Cloz, Joseph Lauger, C. M. Phisalix, I. Morgenroth et M. Carpi, Maurice Arthus, qui fait rentrer les accidents du venin d'abeilles dans le cadre des protéotoxies, H. Essex, I. Markowitz, F. C. Mann, Mlle

R. Lyssy, C. W. Lacaillade, M. Rey, M. Porsin, I. Raventos, Pijoan, I. Lhermitte et Nascovec, L. Cornil et J. P. Poursines, J. Marcou et A. et M. Derivici.

Nous n'avons pas la prétention de rapporter ici une étude complète sur le pouvoir toxique du venin d'abeilles, mais nous voudrions simplement résumer quelques résultats obtenus chez le chien et le cobaye, à la suite de l'injection intra-veineuse d'une préparation de venin d'abeille déjà débarrassé de la plus grande partie de ses albumines (Préparation due à M. Porsin). Nous avons constaté deux sortes de réactions, les unes humorales, les autres mécaniques.

a) *Les réactions humorales.*

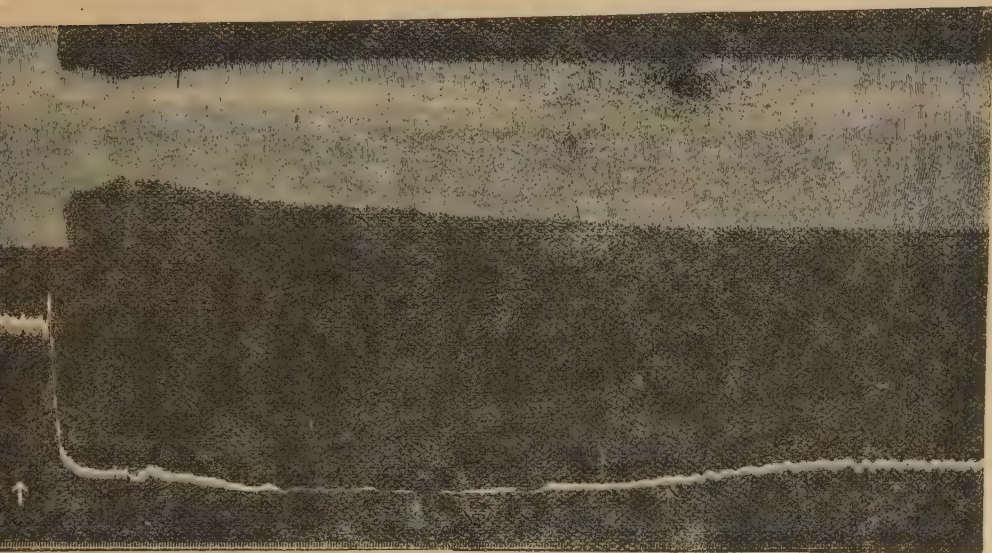
Elles consistent en hémolyse, en hypo-coagulabilité, en hyperglycémie. En effet, en dehors du pouvoir hémolytique du venin ; qui est un fait classique, en plus de la diminution de la coagulabilité sanguine qui est également un fait que l'on connaît, on a constaté que parallèlement à l'allongement considérable du temps de coagulation, passant de 3 minutes à 30 minutes dans nos expériences sur le chien, le taux de glucose sanguin s'élevait. Ainsi, nous avons constaté sur un chien une glycémie de 1 gr. 50 avant l'injection et de 2 gr. 37 3 minutes après.

b) *Les réactions mécaniques.*

D'ordre respiratoire et circulatoire, elles sont très importantes.

RÉACTIONS CIRCULATOIRES

1^o *Réactions circulatoires générales.* — Soulignons avant tout un effondrement de la tension artérielle. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. A ce sujet, le tracé ci-joint est démonstratif :



— Chien, 8 kg., endormi au chloralose. L'injection du venin détermine une chute brutale et durable de la pression artérielle (tracé du bas) et un bronchospasme passager (tracé du haut). Temps en 6 secondes.

On voit ainsi que sous l'influence du venin d'abeille la tension du chien baisse considérablement et que cette hypotension est persistante durant plus de deux heures.

2^o *Réactions circulatoires locales.* — Par l'injection intradermique sur l'oreille du lapin, nous avons pu

constater une hypothermie locale assez importante, se chiffrant par plusieurs degrés, environ 2. Cette hypothermie était passagère et disparaissait après 3/4 d'heure.

RÉACTIONS RESPIRATOIRES

Ce sont elles surtout que nous avons étudiées en utilisant le cobaye.

On sait que chez le rat le venin détermine de l'œdème du poumon (Paul Langlade). Chez le cobaye, cette réaction a été notée dans nos recherches. Elle survient avec une dose assez élevée du venin : 3/10 à 5/10 de cm^3 de la préparation que nous avons expérimentée.

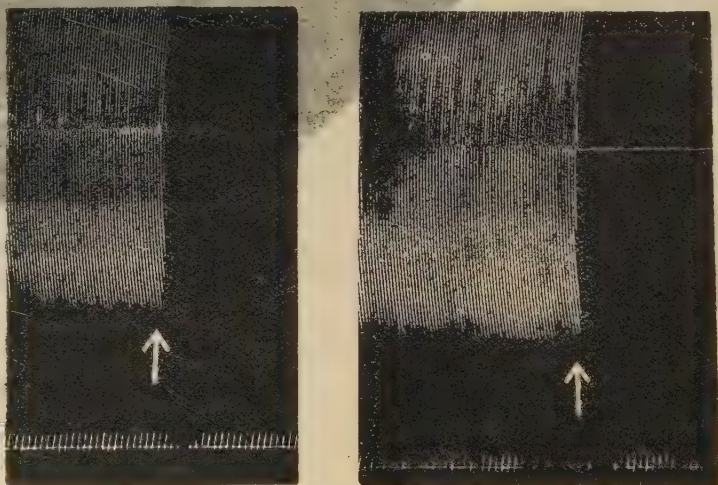


Fig. 2 et 3. — Cobayes de 450 g. Injection intraveineuse de 1/10 de cm^3 de venin d'abeilles. Bronchospasme complet et définitif. Temps en 6 secondes.

Par contre, avec une dose plus faible, nous avons obtenu un spasme bronchique particulièrement net.

Ces graphiques montrent bien en évidence un bronchio-spasme important obtenu chez un cobaye, à la suite de l'injection intra-veineuse de 1/10 de cm³ de venin.

Nous avons également trouvé l'existence d'un bronchospasme chez le chien comme le montre la fig. 1. En somme bronchospasmes évidents et chez le cobaye et chez le chien.

Par ailleurs, nous avons fait les constatations suivantes :

D'une part, une injection antérieure de 1/4 de mmgr d'atropine ou de 1/10 de mmgr d'adrénaline, supprime l'effet broncho-constricteur du venin.

D'autre part, l'injection à plusieurs reprises de très faibles doses de venin (1/100 - 1/50 de cm³) supprime l'effet broncho-constricteur d'une dose normalement efficace et secondairement administrée.

De la première constatation on peut déduire une conclusion thérapeutique, administration d'adrénaline ou d'atropine chez un sujet piqué par des abeilles et présentant des phénomènes dyspnéiques et de choc.

De la deuxième constatation, on peut s'expliquer que l'on a pu parler d'une immunité acquise au venin d'abeille, puisque l'on a ainsi mis expérimentalement en évidence une accoutumance rapide aux effets du venin (tachy-phylaxie).

En outre, on a noté un fait particulier.

Sachant l'effet broncho-constricteur de la Carbanyl-

Choline, que mon Maître, Monsieur le Professeur Binet et M. Burstein ont constaté, on a utilisé des cobayes préparés par de faibles injections du venin d'abeille et on a pu noter que ces cobayes réagissaient beaucoup moins que les animaux témoins au pouvoir broncho-constricteur de la Carbanyl. On pourrait donc en déduire un rapport de nature entre le venin et cet agent, puisque la Carbanyl semble provoquer une diminution de sensibilité au venin.

Telles sont les études expérimentales que nous avons faites et qui nous ont permis d'aboutir aux différentes déductions précédentes sur la nature possible du venin, sur la vérification d'une immunité acquise, sur l'intérêt d'utiliser certains agents thérapeutiques (adrénaline, éphédrine, etc...) pour combattre les accidents provoqués chez l'homme.

CHAPITRE III

·ESSAIS DE DETOXICATION DU VENIN D'ABEILLES

Depuis longtemps les auteurs se sont attachés à l'étude des moyens permettant d'atténuer la toxicité du venin d'abeilles. Dans des recherches justement classiques, C. Phisalix a démontré l'action exercée sur le venin par la chaleur, par le vieillissement et par le filtrage.

On a démontré également le pouvoir atténuant de l'eau chlorée ou bromée, des permanganates, du persulfate de potasse, etc... Se basant sur les recherches de la détoxication du venin de cobra par les composés sulfhydrylés (glutathion réduit, cystéine, acide thiolactique, thioglycolique, thioacétique), on s'est demandé s'il n'y avait pas intérêt à savoir si de tels corps n'étaient pas capables d'atténuer également la toxicité du venin d'abeilles.

Rapportons-nous là-dessus aux expériences réali-

sées. Mon Maître, Monsieur le Professeur Binet et ses Collaborateurs : G. Weller et E. Robillard, ont ainsi utilisé 3 échantillons d'une préparation de venin qui, administrée par injections sous-cutanées, tuait une souris de 15 gr. en 4 à 6 heures, avec des doses respectives de 0,25 cm³, 0,50 cm³. Ces différents échantillons ont été mélangés, soit avec le glutathion réduit, soit avec l'acide thiolactique; les mélanges ont été neutralisés à l'aide de phosphate trisodique et chauffés à 40° au bain-marie pendant une heure.

ACTION DU GLUTATHION RÉDUIT SUR LE VENIN D'ABEILLES
(10 mmgr de GSH pour une dose mortelle de venin)

1° *Toxicité du mélange complet*

DOSES MORTELLES DU VENIN	PH DU MÉLANGE	RÉSULTATS
1 dose	6,8	{ Survie dans la moitié des cas.
	7,2	
	7,6	{ Survie de tous les animaux injectés.
	8,4	
2 doses	6,8	{ Mort.
	7,2	
	7,6	{ Survie dans la moitié des cas.
	8,4	

DOSES MORTELLES DU VENIN	PH DU MÉLANGE	RÉSULTATS
5 doses	6,8	Mort.
	7,4	Survie.
	7,6	—
	8	—

Quant au précipité employé pur, il s'est montré atoxique, même correspondant à 20 doses minima mortelles.

Avec le thiolactate de sodium, nous avons obtenu des résultats identiques, mais avec cette différence toutefois que l'action de ce composé se manifeste à un PH plus bas que dans le cas de glutathion. En effet, le mélange complet de deux doses de venin d'abeilles avec 20 mmgrs de thiolactate de sodium neutralisé au PH 7,6 à 8, 4, provoque la mort, mais les mêmes solutions neutralisées au PH 6,8 à 7,2, permettent la survie des animaux. Après séparation du précipité formé, le liquide correspondant à 5 doses mortelles, manifeste une notable toxicité, puisqu'on ne parvient qu'exceptionnellement à sauver les animaux à un PH d'environ 7,6.

En conclusion, on voit que :

- 1° — le précipité peut être considéré comme atoxique ;
- 2° — la toxicité du mélange varie avec son PH ;
- 3° — la toxicité du liquide, après séparation du

précipité, est beaucoup plus faible que celle du mélange.

A ces expériences poursuivies sur la souris, ajoutons celles réalisées sur le cobaye. Elles aussi permettent de vérifier nettement le pouvoir réducteur de glutathion. En effet, alors que le venin pur détermine, comme nous l'avons vu, une broncho-constriction puissante, après action du glutathion il n'agit que faiblement et même il n'agit plus. Les graphiques 4 et 5 sont bien démonstratifs à ce point de vue.

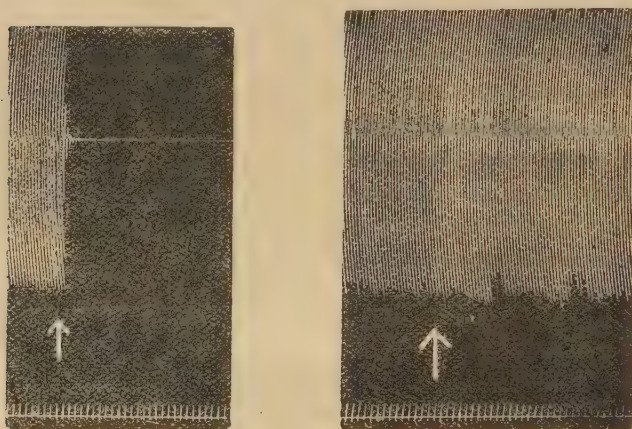


Fig. 4 et 5. — Cobayes de 400 g. Le cobaye de la fig. 4 a reçu du venin pur. Bronchospasme intense. Le cobaye de la fig. 5 a reçu la même dose de venin neutralisé par le glutathion. Aucune réaction bronchique.

Enfin, j'ai également vérifié le pouvoir neutralisant du glutathion sur le venin d'abeilles, en me basant sur la réaction locale que détermine ce venin sur l'oreille du lapin, par voie intra-dermique. On sait que

le venin pur provoque normalement une chute évidente de la température locale. Avec le mélange glutathion-venin, nous n'avons plus constaté aucune modification thermique. Autre expérience qui appuie les conclusions précédentes.

En ce qui concerne le mécanisme de l'action du glutathion et de l'acide thiolactique, nous pensons qu'il est analogue à celui envisagé pour le cas du venin de cobra. Dans cette éventualité, il faut admettre la présence de groupement disulfure, nécessaire pour son action toxique. Et cette hypothèse est en effet appuyée sur le fait que le venin d'abeilles montre, après action du cyanure de potassium, une réaction nette au nitro-prussiate de sodium, réaction qui est négative avant l'action du cyanure.

Ainsi, des composés sulfhydrilés, glutathion et thio-lactate de sodium, à des PH déterminés, diminuent la toxicité du venin d'abeilles, vraisemblablement par une action réductrice sur les groupements disulfures de ce venin.

CONCLUSIONS

En conclusion, nous voudrions insister sur les quelques déductions d'ordre thérapeutique tirées de ces études expérimentales.

L'hypotension et la broncho-constriction déclenchées par le venin d'abeilles justifient l'emploi d'adrénaline ou d'éphédrine pour lutter contre les accidents généraux occasionnés quelquefois par les piqûres d'abeilles. Ces deux agents n'ont-ils pas une action favorable sur l'hypotension, de même qu'ils font céder le broncho-spasme ?

Le pouvoir réducteur des corps sulfhydrilés pourrait servir pour lutter contre les accidents locaux des piqûres, utilisation de ces corps, par exemple, sous forme de pommades.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Maurice ARTHUS. — Recherches expérimentales sur le venin d'abeilles. *C. R. Soc. Biol.*, t. 82, p. 414, 1919.
- Léon BINET et M. BURSTEIN. — Recherches sur la motricité des bronches — déductions pratiques. *La Presse Médicale*, n° 12, du 11 février 1939.
- L. BINET, G. WELLER et Ch. JAULNES. — Le pouvoir antitoxique du glutathion. Recherches sur le venin du cobra. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 204, p. 1513, 1937.
- L. BINET, G. WELLER et E. ROBILLARD. — Le pouvoir antitoxique du glutathion. *VI^e Congrès Intern. de Physiol.*, Zurich, 1938.
- L. BINET, G. WELLER et E. ROBILLARD. — Nouvelles expériences concernant l'action exercée *in vitro* sur le venin de cobra par le glutathion et quelques composés sulfhydrilés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 131, p. 954, 1939.
- L. BINET, G. WELLER et E. ROBILLARD. — Action de quelques composés sulfhydrilés sur le venin d'abeilles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 131, juillet 1939.
- L. CORNIL et J. P. POURSIÈS. — Action caryoclesique du venin d'abeilles sur le parenchyme hépatique du rat. *C. R. de l'Assoc. des Anat. Marseille*, 21-25 mars 1937.

- H. E. ESSEC, I. MARKOWITZ et FRANCK C. MANN. — The physiologic action of the venom of the Honey-Bee *apis mellifera*. *Amer. J. Physiol.*, t. 94, p. 209, 1930.
- Maurice GILLE. — Piqûres d'hyménoptères. *Revue pratique de Biologie appliquée*, n° 4, p. 105, 1935.
- C. W. M. LACAILLADE. — The determination of the potency of the venom *in vitro*. *Amer. J. Physiol.*, t. 105, p. 251, 1933.
- Paul LANGLADE. — Étude du venin d'abeilles. Ses applications thérapeutiques. Thèse Méd., Marseille, 1936.
- C. LEGAL. — Contribution à l'étude des conditions de gravité des piqûres des hyménoptères. Thèse méd., Paris, 1922.
- J. LHERMITTE et NASCOVEC. — Recherches expérimentales sur le lapin par injection d'extrait du venin d'abeilles. *Revue Neurologique*, t. 65, n° 1, 1936.
- Mlle R. LYSSY. — Recherches expérimentales sur le venin des abeilles. *Archives internationales de Physiologie*, XVI, 272-287, avril 1931.
- J. MARCOU et A. et M. DERIVICI. — Répartition de l'histamine dans le venin d'abeilles. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 126, p. 726, 1937.
- Maurice PERRIN et Alain CUENOT. — L'hypersensibilité au venin d'abeilles. *La Presse Médicale*, 20 juin 1932, p. 1014. — A propos de treize observations nouvelles d'hypersensibilité au venin d'abeilles, *La Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} août 1932.
- Marie PHISALIX. — *Animaux venimeux et venins*, Paris, 1932, Masson, Ed. On y trouve une documentation considérable et une bibliographie abondante.

J. RAVENTOS et P. PIJOAN. — Contribution à l'étude de l'action du venin d'abeilles. *Medicina Latina*, Barcelone, 1936.

M. REY. — Effets de piqûres des hyménoptères, Thèse. Méd., Lyon, 1935.

On consultera URECHIA, MANTA et BUMTACESCO sur quelques modifications humorales après les injections de luminal et du venin d'abeilles. *B. de l'Acad. de M. de Roumanie*, 1^{er} décembre 1937.
